

## エコチル調査のめざすもの

新田 裕史

国立研究開発法人国立環境研究所

### 【エコチル調査の概要】

「子どもの健康と環境に関する全国調査」は、環境要因が子どもの健康に与える影響を明らかにすることを目的とする疫学調査であり、環境要因の中でも特に化学物質の曝露や生活環境が胎児期から小児期にわたる子どもの健康にどのような影響を与えているのかについて明らかにし、化学物質等の適切なリスク管理体制の構築につなげるために、環境省の調査研究事業として進められているものである。エコチル調査という愛称で呼ばれている。エコチル調査は化学物質の健康影響解明を主眼にしているものの、狭義の環境化学物質の影響解明のみを目的とするものではなく、大気汚染をはじめとする幅広い環境要因をその検討対象としている。また、子どもの健康がアウトカムを中心ではあるが、妊娠から出産に関わるアウトカムについても、調査の目的に含めている。

調査は公募で選定された全国 15 地域の大学等の研究機関がユニットセンターと呼ぶ地域組織を構築して、リクルート及び追跡調査等を担当する。また、国立環境研究所にコアセンターを置いて、調査の全体統括を担うとともに、国立成育医療研究センターに臨床医学面から支援するメディカルサポートセンターが設置されている。リクルートは 2011 年 1 月から 2014 年 3 月までの約 3 年間実施し、最終的に 10 万組の母親と子どもの参加を目標とした。また、調査は子どもが 13 歳に達するまで継続し、その後の解析期間を加えると 20 年に及ぶ長期間の調査である。

調査対象者は、出産予定日が 2011 年 8 月 1 日からリクルート期間終了までの妊婦であり、指定した調査地区に居住しており、ユニットセンターが指定する協力医療機関を受診もしくは母子健康手帳交付申請を行った妊婦としている。協力医療機関や自治体の協力のもとに、条件に合致する妊婦からインフォームド・コンセントを受けて実施する。妊婦（母親）からは自分自身の調査参加と共に生まれてくる子どもの調査参加に関する代諾者としてインフォームド・コンセントを受ける。また、子どもの父親からも調査対象者として、妊婦（母親）とは別にインフォームド・コンセントを受ける。

エコチル調査では調査対象者全員に対して統一した方法で実施する「全体調査」、全対象者から抽出した一部対象者（5000 人規模）に対して詳細な医学的検査・環境測定などを実施する「詳細調査」、及び各地域での調査を担当するユニットセンター等が調査対象者の一部または全部を対象として独自の調査内容を加えて実施する「追加調査」の 3 種類の調査を実施する。

全体調査は、その名前のとおり参加者全員を対象とした調査であり、全地域で統一した内容で実施する。妊娠期には妊娠前期と中後期にそれぞれ 1 回の自記式質問票調査（薬剤の使用歴のみインタビュー調査）、ならびに妊娠期、出産時、及び出産後 1 カ月検診時に診察記録などの医療情報の収集を行う。出産後については 6 ヶ月おきに継続して郵送による自記式質問票調査などによって種々のアウトカムや関連要因に関する情報を収集する。妊娠期の質問票には、婚姻状況、家族、妊娠歴、既往歴、薬剤使用歴、抑うつ性障害、不安障害、健康関連 QOL、身体活動、喫煙、職業、食物摂取頻度、飲酒などに関する質問が含まれる。さらに、出生後の質問票では疾患罹患状況、子どもの成長記録、精神神経発達、家

族関係、母の健康、養育環境、生活習慣、社会生活、居住環境などに関する質問が含まれる。

また、妊婦や父親からの採血・採尿、出産時には臍帯血の採取、母親の毛髪 of 採取、生後 1 か月までに母乳、子どもの毛髪 of 採取を行う。調査対象者から採取された血液・尿などの生体試料は、生化学検査 (HbA1c、特異的 IgE (スギ、ダニなど)、総 IgE、コレステロール、トリグリセリド、総たんぱく質、アルブミン、など) を実施するとともに、いくつかの保存容器に分注した後に、化学物質等測定用試料と長期保存用試料にわけて、それぞれ異なる施設で保管される。生体試料中の化学物質等の測定はリクルート期間終了後に、順次実施される。長期保存用試料に関する分析項目は現時点では未定であり、将来新たな問題が生じた場合などを想定して保存される。また、エコチル調査では将来の遺伝子解析のために保管し、研究に使用することを説明して、調査参加の同意を得ており、遺伝子解析用血液試料として保存している。生体試料中の化学物質等の測定は POPs、ダイオキシン、金属類など多数の項目について実施される予定である。

詳細調査は、全体調査対象者の中で質問票の回収や生体試料の採取などの適格条件に合う候補者から無作為に選び、同意を得た 5000 人を対象とする調査である。詳細調査では全体調査で行う項目に加えて、アウトカム評価や曝露評価の実施上の困難さから全体調査では実施ができない、より詳細な内容について実施する。詳細調査の対象者数は全体調査リクルート数に比例して、各ユニットセンターに割り当てられている。調査内容は参加者の家庭における環境測定、精神神経発達検査及び医学的検査となっている。調査時期については、環境測定は 1.5 歳と 3 歳時点の 2 回、精神神経発達検査及び医学的検査は 2 歳、4 歳となっている。6 歳以降の調査は、今後さらに検討を加えた上で決定する計画である。

追加調査は、全体調査・詳細調査の調査項目に加えて、ユニットセンター等が独自の計画及び予算に基づいて、調査対象者の一部または全部を対象として行う調査である。本体の全体調査・詳細調査に影響を与えない範囲で、事前に環境省の承認を受けて実施する。

#### 【エコチル調査における仮説検証】

エコチル調査では、環境要因と妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝・内分泌等の各分野のアウトカムとの関連性に関する仮説 (表 1) を設定し、それらの仮説を検証するために調査計画が立案された。小児がんについては 10 万人規模では症例数の確保が難しいため、エコチル調査として仮説は設定しないが、国際的な研究の枠組みへ参加して、検討を行うこととしている。また、これらの仮説を検証するために、化学物質への曝露以外の環境要因、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因等の交絡因子・修飾因子についても、環境測定、質問票調査等によって併せて評価を行う計画である。

環境曝露評価の対象とする化学物質等の候補は多岐にわたっているが、主として体内に蓄積されやすい物質、胎盤を通過しやすい物質、子どもの曝露の機会が増えている物質、国民が不安や心配に感じている物質の中から選択した。化学物質等への曝露については胎児期における曝露が重要であり、さらに感受性が高い時期を明らかにすることが化学物質のリスク管理の観点から重要であることから、妊娠期から分娩時まで複数回にわたって母親の生体試料の採取を行って、試料中の化学物質もしくはその代謝産物を測定することにより、化学物質の曝露指標とする。また、母親を経由した子どもの化学物質への曝露量を評価するためには臍帯血が最も重要な試料となる。さらに、母乳を採取して、曝露指標となる化学物質の測定を行う。これまでの研究で子どもに対する健康影響が父親の化学物質への曝露と関連するという報告があることから、父親については血液の採取を行って、関

連する化学物質の測定を行う。評価対象とする化学物質等は、候補物質の中から、中心仮説を検証する上での必要性・重要性を勘案して選定する。その上で、分析方法や必要な試料の種類や量、試料の保存性等に応じて、段階的に分析を実施することになっている。

主として生体試料の分析によって曝露評価を行う化学物質以外の、大気汚染物質、室内空気汚染物質、ならびに放射線等の環境要因については、実測やモデル推計方法を用いた適切な手法を検討した上で、評価を行うこととしている。

#### 【ゲノム解析の位置づけ】

エコチル調査では、「血液等を将来の遺伝子解析のために保管し、研究に使わせていただきます。遺伝子解析に関して具体的な研究計画ができましたら、その時点で倫理審査を受け、必要な手順を踏んで研究を進めます。」という説明を行って同意を受領している。エコチル調査で収集している生体試料のうち母親血液、臍帯血、及び父親血液の全血試料と濾紙血試料が遺伝子解析用に保管されている。

遺伝子解析に関する具体的な計画を検討中であり、計画策定後に倫理的な手続きを進めることになる。基本方針としては、第一次計画と第二次計画の二つのフェーズに分けて検討を進めることとしている。第一次計画では、既存の知見を整理して、エコチル調査の中心仮説の検討に必要な SNPs 等の候補をリストアップする。第二次計画は、全ゲノム解析等、最新のゲノム解析を念頭に置いて、他省庁におけるゲノム疫学研究の動向も踏まえて、予算計画、説明・同意プロセスの検討、解析計画の立案を行うことを想定している。第一次並びに第二次計画ともに、倫理指針を踏まえて、倫理上の問題を十分に検討した上で計画案を策定する必要がある。

#### 【調査の進捗】

2014 年 3 月末でリクルート期間は終了し、参加者（妊婦）の登録数は約 10 万 3 千名となった。声かけ数に対する同意者の割合は約 79%であった。父親の登録数は約 5 万 2 千名、出生した子どもは約 9 万 9 千名である。出生後 6 か月毎に郵送法で実施している質問票調査は、出後 6 か月、1 歳、1.5 歳、2 歳、2.5 歳、3 歳、及び 3.5 歳質問票調査が進行中である。これまでの質問票調査の回収率は 85~90%前後で推移している。また、妊娠期から生後 1 か月までの各種生体試料の採取は終了し、化学分析用試料及び遺伝子解析用試料は保管施設において-80℃で保管されるとともに、化学分析用試料の一部は金属等の化学分析が行われている。また、長期保管用試料は液化窒素タンクにおいて保管されている。

詳細調査は 2014 年 11 月から参加者のリクルートが開始された。適格条件を満たす候補者に電話で依頼を行い、概ね半数の方から協力が得られている。1.5 歳時点の参加者の家庭における環境測定が開始されて、継続中である。環境測定項目は参加者の居住家屋の室内及び屋外の空気中の PM<sub>2.5</sub>、二酸化窒素や各種揮発性有機化合物等のガス状物質、ならびに子どもの布団ダスト中のダニアレルゲンなどである。また、家庭で使用している各種化学物質について聞き取り調査を実施している。2015 年 4 月からは精神神経発達検査及び医学的検査が開始された。精神神経発達は新版 K 式検査によって実施する。医学的検査は身体計測、身体所見、血液検査を実施している。血液検査では各種特異的 IgE、IgA、IgG 抗体などのアレルギー関連項目や甲状腺刺激ホルモンなどの測定を行っている。また、血液中の化学物質の分析も計画されている。

表 1. 研究仮説

妊娠・生殖	環境中の化学物質への母親ならびに父親の曝露が性比に影響を及ぼす。 環境中の化学物質への曝露により、妊娠異常が生じる。 環境中の化学物質への曝露により、胎児・新生児の成長・発達異常が生じる。
先天奇形	環境中の化学物質への曝露が先天奇形の発生に関与する。 先天奇形症候群の発症は、遺伝的感受性と環境中の化学物質への曝露との複合作用による。
精神神経発達	胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が直接もしくは遺伝的感受性との複合作用により、その後の発達障害及びその他の精神神経障害の発症に関与する。 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が直接もしくは遺伝的感受性との複合作用により、その後の精神神経発達及び症状に関与する。
免疫・アレルギー	胎児期及び幼少期における化学物質への曝露が、その後のアレルギー疾患に関与する。
代謝・内分泌	胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の肥満、インスリン抵抗性、2 型糖尿病の発生に関与する。 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の骨量・骨密度に影響を及ぼす。 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の成長に影響を及ぼす。 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の性成熟・脳の性分化に影響を及ぼす。 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の甲状腺機能に影響を及ぼす。

【略歴】

1977 年 3 月	東京大学医学部保健学科卒業
1982 年 3 月	東京大学大学院医学系研究科保健学専門課程博士課程修了
1984 年 4 月	東京大学医学部保健学科疫学講座助手
1990 年 3 月	国立公害研究所環境保健部環境疫学研究室主任研究員
1996 年 8 月	国立環境研究所地域環境研究グループ 都市環境影響評価研究チーム総合研究官
2001 年 4 月	独立行政法人国立環境研究所疫学・曝露評価研究チーム総合研究官
2011 年 4 月	独立行政法人国立環境研究所環境健康研究センター長
2012 年 7 月	エコチル調査コアセンター長代行（兼務）
2015 年 4 月	国立研究開発法人国立環境研究所フェロー （エコチル調査コアセンター長代行）

中央環境審議会臨時委員（環境保健部会）、東京大学医学部非常勤講師  
日本疫学会理事、大気環境学会理事